



REC'D 13 MAY 2003	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 13 580.0

Anmeldetag: 26. März 2002

Anmelder/Inhaber: bioLeads GmbH, Heidelberg, Neckar/DE

Bezeichnung: Fredericamycin-Derivate

IPC: C 07 D, A 61 K

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Agurks

Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus Streptomyces griseus isoliert und zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

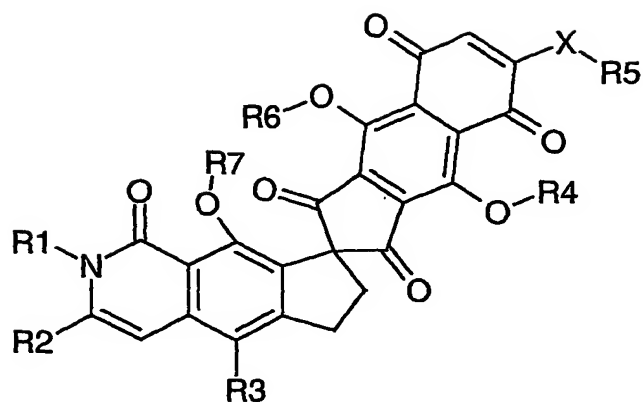
In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 -11286, J. Am. Chem.
15 Soc. 117 (1995) 11839 - 11849 und in J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von Fredericamycin A beschrieben.

In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In
20 US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

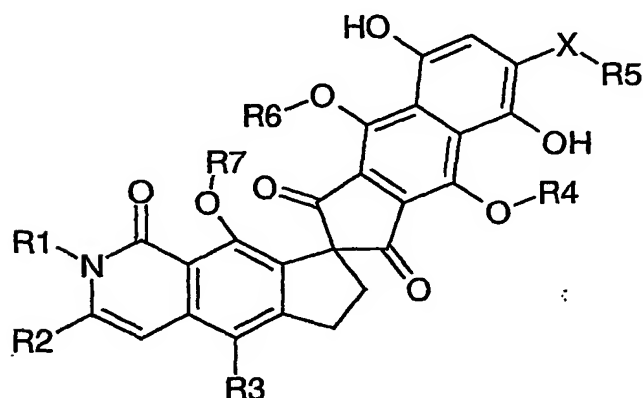
25

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate, die insbesondere am Ring A derivatisiert sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde ausserdem eine semisynthetische Möglichkeit
30 gefunden Reste am Ring A einzuführen, die erlauben die Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Es wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin und deren Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin Einschlussverbindungen hergestellt werden.

35 Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



1a



1b

wobei jeweils

5

R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

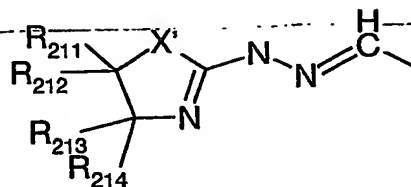
R2

C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o}-Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p
= 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6; o = -1, p = 1 bis 2m+o;
für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁,
NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), CH₂NHCOR₂₁, CH₂NHCSR₂₁,
CH₂S(O)_nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, CHO,
CH=NOH, CH(OH)R₂₁, -CH=NOR₂₁, -CH=NOCOR₂₁,
-CH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, -CH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂,
-CH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, -CH=N-NHCO-R₂₃, -CH=N-NHCO-
CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-O-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-NHCS-R₂₃,

15

20

-CH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis), COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂,



-CH=NR₂₁, -CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' =
NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig
voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
-CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

5

R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkanoyl, C₁-C₆-
Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-
Alkyl, C₁-C₆-Alkylamino-di-C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
Heteroaryl, Heteroaryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
Cycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Cycloalkyl,
Heterocycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C₁-
C₄-Alkanoyl-Aryl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-
Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen
einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,
Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

15

20

25

R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

30

R₂₅ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H,
CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

R₂₄, R₂₅ zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

35

~~R3~~ ~~H, F, Cl, Br, I, OH, OR31, NO2, NH2, NHR31, NR31R32,~~
 NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH₃-Hal_m (mit Hal = Cl, F,
 insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,

5
 R31, R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R5 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C₁-
 10 C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41

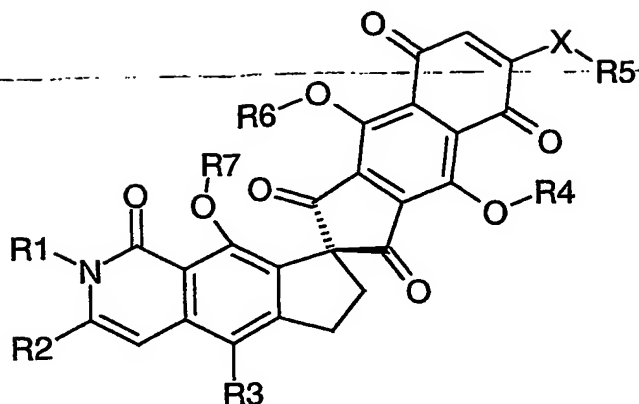
15 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

X O, S, NH

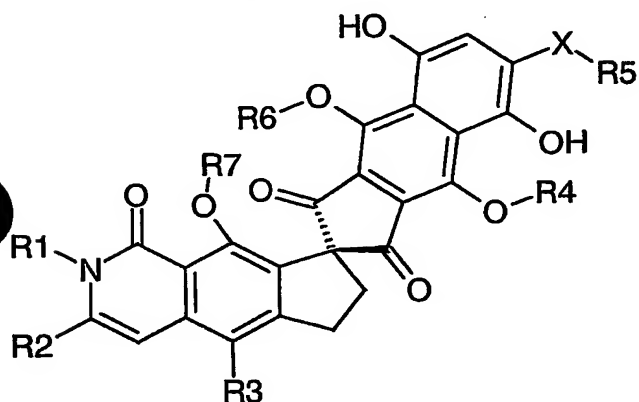
20 bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch
 verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste
 außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung
 nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl,
 R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und

25 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-
 Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2:
 Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6
 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



II a



IIb

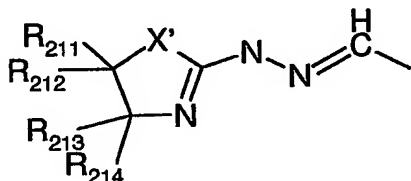
wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X wie oben angegeben ist,
 5 deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder
 Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-
 Einschlussverbindungen folgende Bedeutung nicht gleichzeitig
 annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl,
 C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander
 H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-
 C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-
 Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich
 Methoxy.

15 Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIA
 oder IIB, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen
 haben und R2 gegenüber R2 gleich CH=CH-CH=CH-CH₃ die
 Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens
 verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt
 20 mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens
 verfünzfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar
 verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht

z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt

Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind bei den Aldehyden und den abgeleiteten Verbindungen, solche bei denen zumindest R1 oder R3 ungleich H ist, wenn R4 bis R7 H oder Alkyl sind.

Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), CH₂NHCOR21, CH₂NHCSR21, CH₂S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH₂SCOR21, CH₂OSO₂-R21, CH(OH)R21, -CH=NOCOR21, -CH=NOCH₂CONR21R22, -CH=NOCH(CH₃)CONR21R22, -CH=NOC(CH₃)₂CONR21R22, -CH=N-NHCO-R23, -CH=N-NHCO-CH₂NHCOR21, -CH=N-O-CH₂NHCOR21, -CH=N-NHCS-R23, -CH=CR24R25 (trans oder cis), CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22, (mit X' = NR215, O, S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl, -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

25

R1 H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃,

30

Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH₃, CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y

(Y=F, Cl, Br, I),), CH₂NH₂, CH₂NR21R22, CH₂NHCOR23,

CH₂NHCSR23, CH₂SH, CH₂S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH₂SCOR21,

insbesondere CH₂OH, CH₂OR21, CH₂OSO₂-R21, insbesondere CHO,

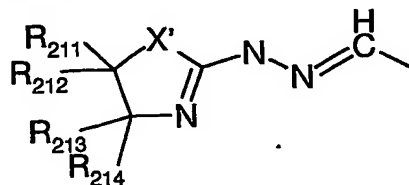
35

CH(OR21)₂, CH(SR21)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR21, CH=NOCOR21,

CH=N-NHCO-R23, CH=CR24,R25 (trans oder cis),

~~insbesondere COOH--(insbesondere deren-physiologisch~~

verträglichen Salze), COOR21, CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22,

(mit X' = NR215, O,

S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander

H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,

-CH=N-NHSO₂-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R23,

R21, R22 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R24, R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

R3 F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR31,

R31 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R5 H, C₁-C₃-Alkyl, Cycloalkyl

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste
5 außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6
10 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder
15 Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele aufweisen.

20 Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

25 Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs,
30 Melanome, Prostatatumore und Colontumore.

Des weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen
35 werden bei Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-

Alkyl und bei Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3- Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

5

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

10 Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH₂-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

20 Der Term „C₁-C₆-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

25 Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C₂₋₆-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butdienyl, 2,4-Butdienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, 2,4-Pentdienyl, 1,4-Pentdienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

35 Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

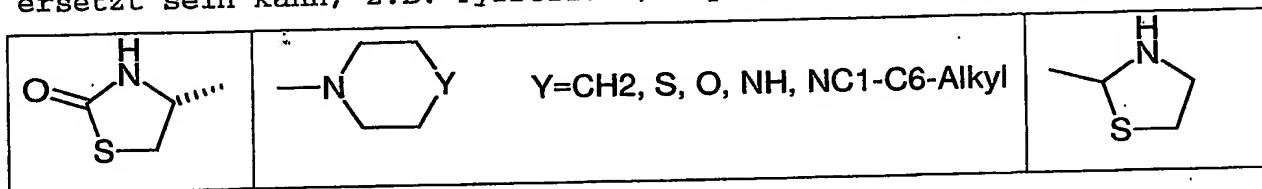
Der Term „NR21R22“ steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

5 Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

10

Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH₂-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH₂-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder

15

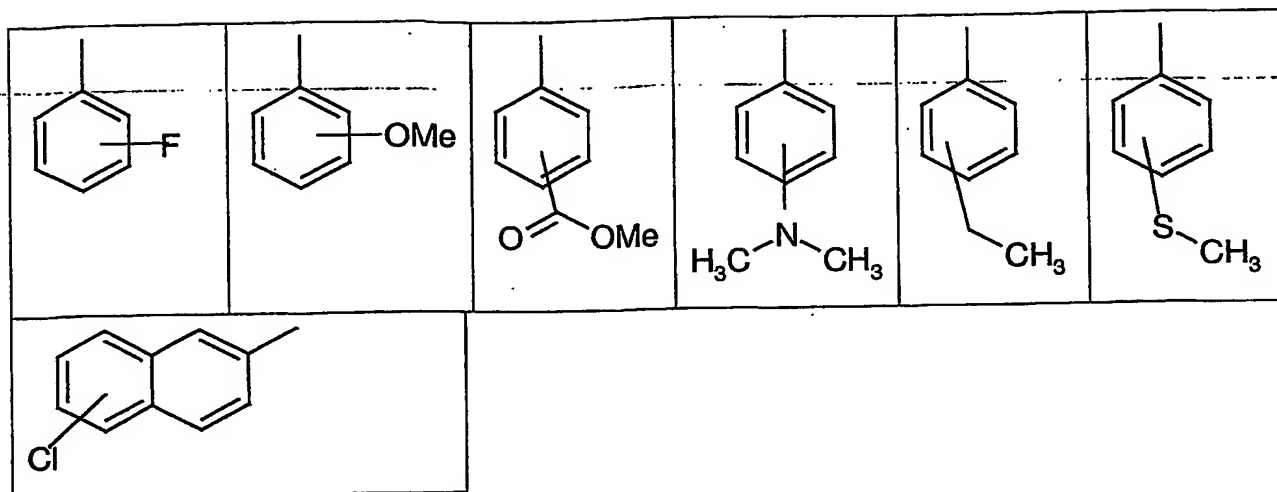


20

Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR11, SH, SR11, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR11, COOH, COOR11, NH₂, NHR11, NR11R12, Halogen haben können, wobei die

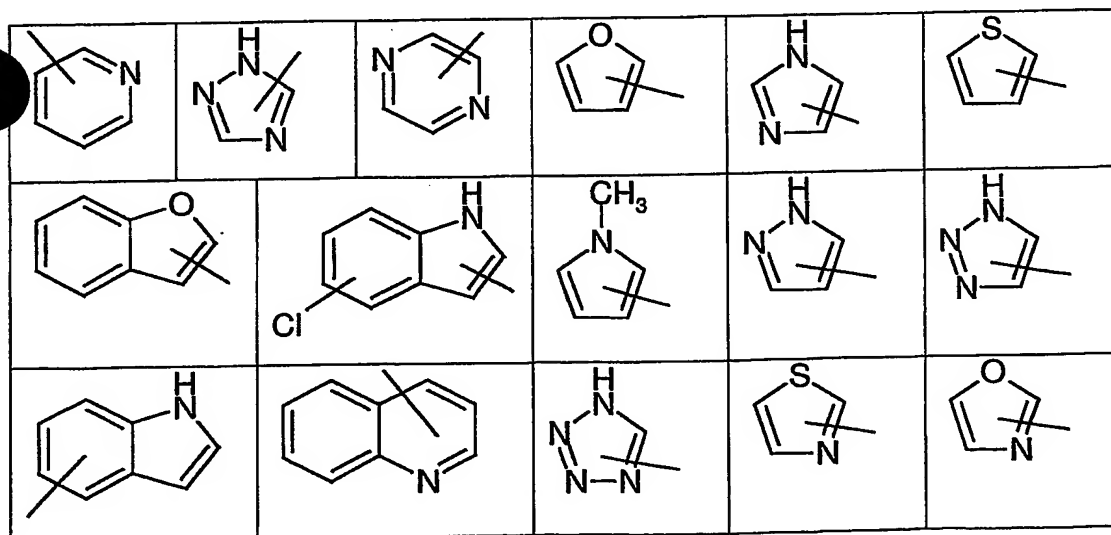
25 Reste R11 unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:



Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die Reste R₁₁ unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:



Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10-gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6-gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

5

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure,

10 Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele
15 für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen
20 oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei
25 oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als
30 Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln,
35 Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so

erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise
in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

Experimenteller Teil

5

Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

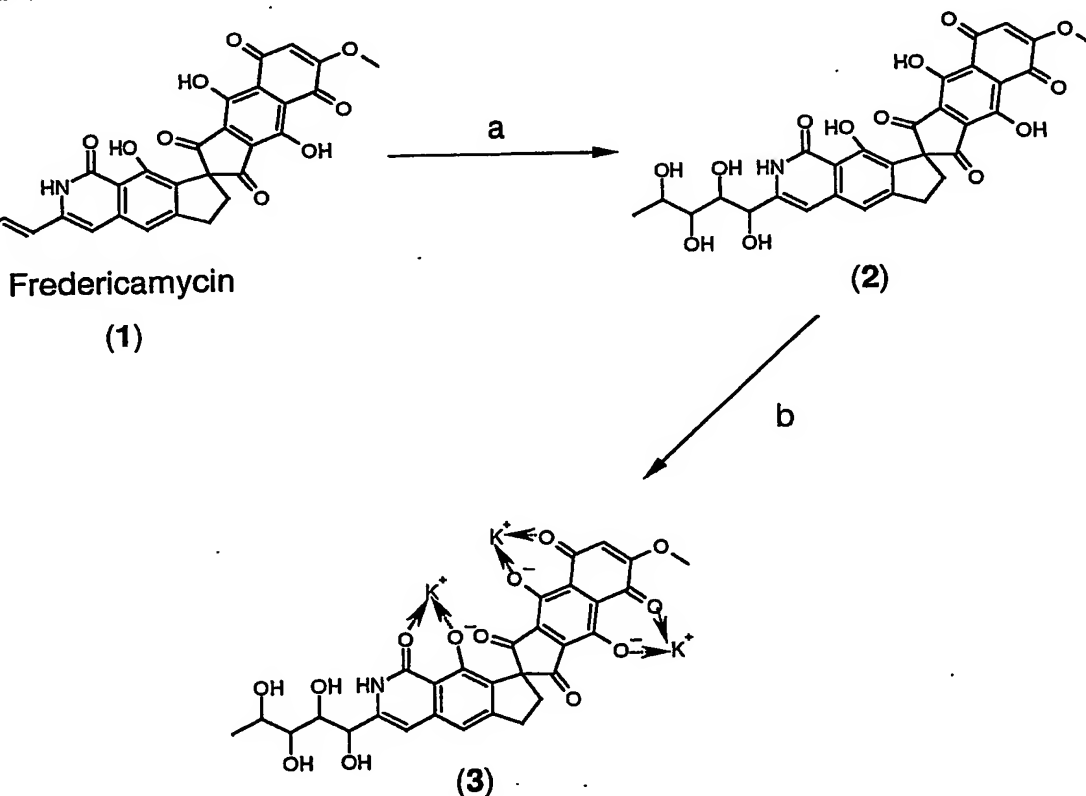
10

Herstellung der Substanzen

Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. Die entstehende Verbindung (2) zeigte ein erheblich größere wasserlöslichkeit als die Ausgangsverbindung Fredericamycin (1). (2) wurde zur weiteren Steigerung der Wasserlöslichkeit in das Trikaliumsalz (3) umgewandelt (s. Schema 1).

20

Schema 1



a) OsO_4 , N-Methylmorpholin-N-oxid, CH_2Cl_2 , CH_3OH , H_2O

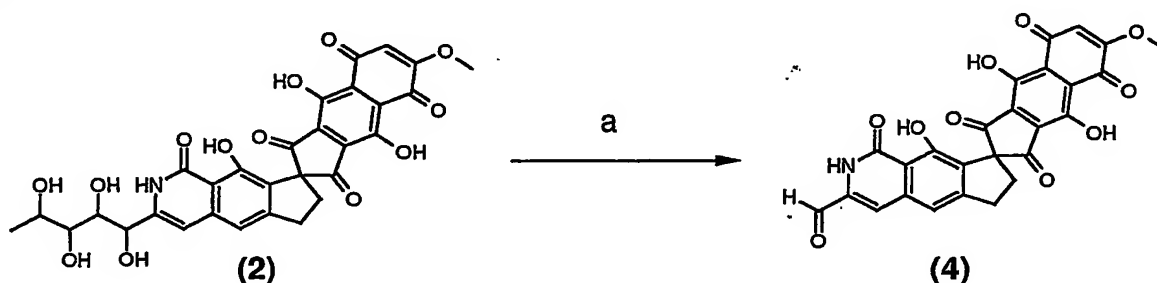
b) KOH-Pyridin

5

Das Fredericamycin-tetrol (2) dient unter anderem als wichtige Zwischenstufe für die Synthese weiterer Fredericamycin Derivate mit erhöhtem Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd (4) abbauen (s. Schema 2).

10

Schema 2



15

a) NaIO_4 - H_2O -DMF oder trägergebundenes- IO_4 - H_2O -DMF

Der Fredericamycin-Aldehyd (4) läßt sich mit Acylhydrazonen, Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden Hydrazone (s. Schema 3), bzw. Oxim und Oximether (s. Schema 4) umsetzen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten bis Stunden beendet.

25

Synthese von Hydrazonen

Schema 3

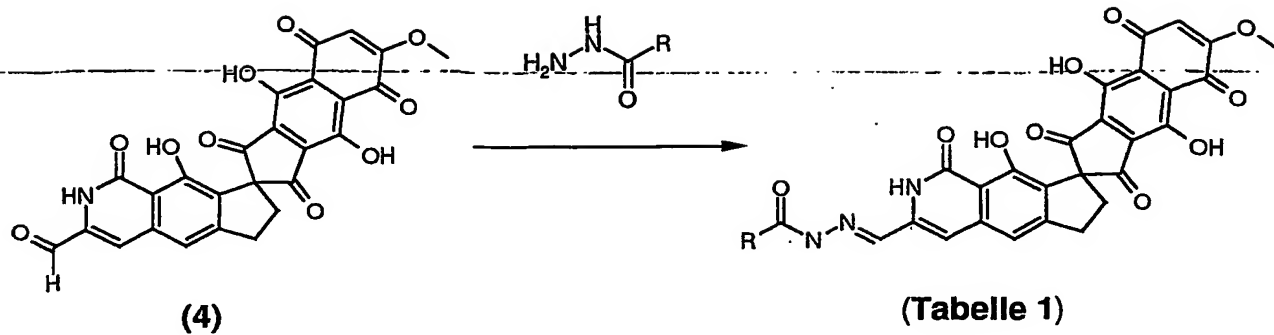
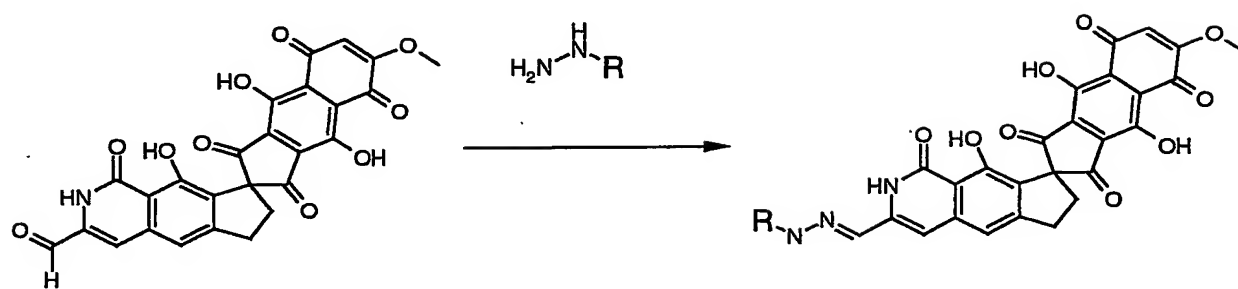


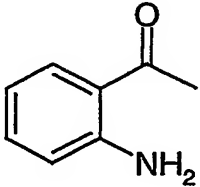
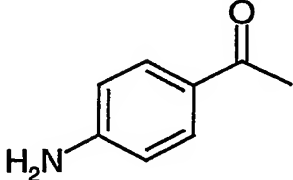
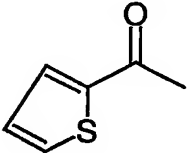
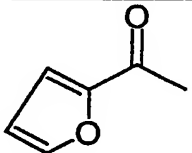
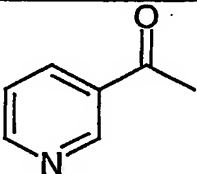
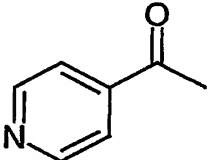
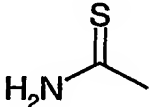
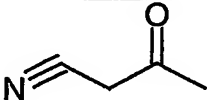
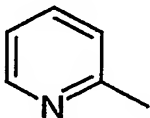
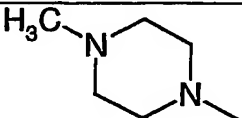
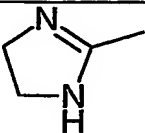
Tabelle 1

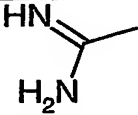
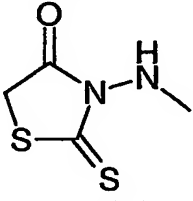
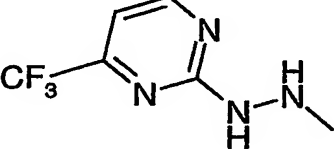
Beispiel	R	m/e	λ_{\max} (nm)
5		601.3	504.0
6		635,2	486.0
Verbindung	R		
101			
102			
103			
104			
105			
106			

107	
108	
109	
119	



R	Verbindung	Beispiel
	110	
	111	

	112	
	113	
	114	
	115	
	116	
	117	
	118	
	120	
	121	
	122	18
	123	19

	124	
	125	20
	126	

Synthese von Oximether

5 Schema 4

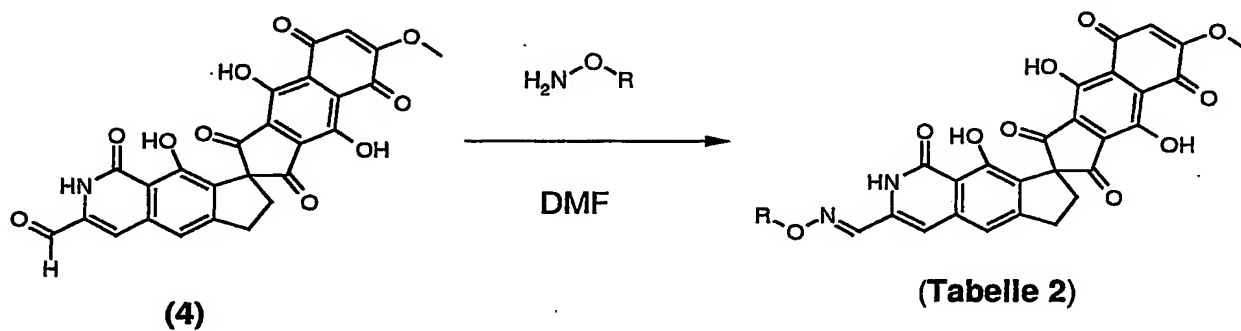
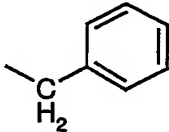
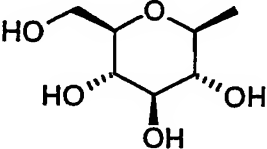


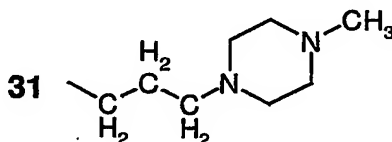
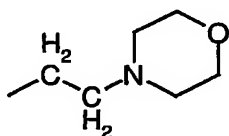
Tabelle 2

Beispiel	R	m/e	λ_{\max} (nm)
7	-H	516.1	500.0
8	-CH ₃	531.2	500.0

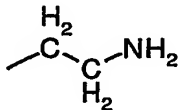
9		607.2	504.0
10		678.1	504.0

Analog können die folgenden Verbindungen 27 - 32 hergestellt werden, wobei R bedeutet:

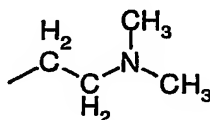
27



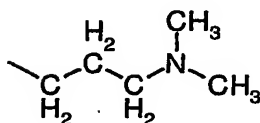
28



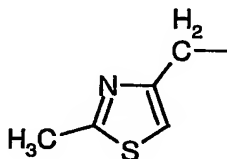
29



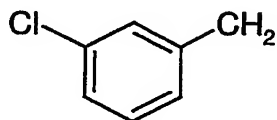
30



32



33



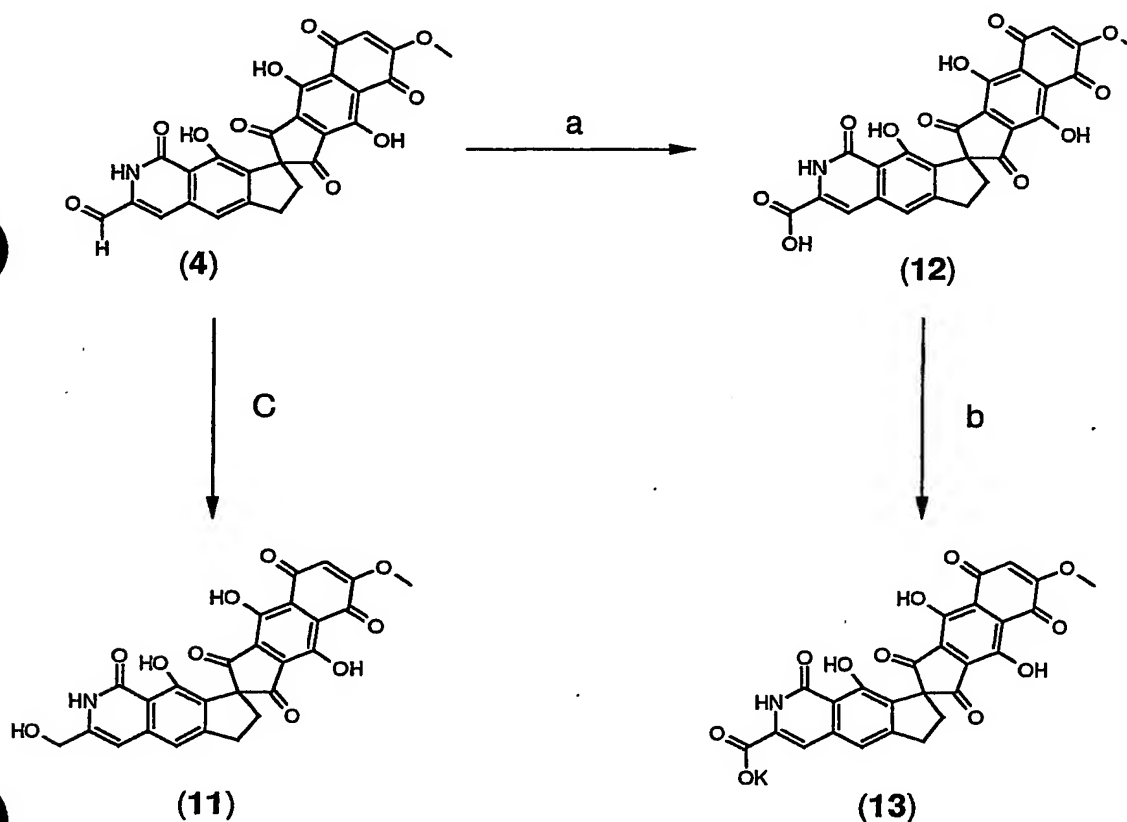
5

Reduktion und Oxidation von Fredericamycin Aldehyd (4)

- 10 Fredericamycin Aldehyd (4) lässt sich mit einem gebräuchlichen Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie DMF

oder Pyridin zum Hydroxymethyl Fredericamycin (11) umsetzen. Die Reaktion lässt sich auch als Eintopfreaktion (Jodatspaltung von Fredericamycin tetrol (2) zum Fredericamycin Aldehyd (4) (s. Schema 2) und Reduktion ohne Isolierung der Zwischenprodukte zum Fredericamycin Alkohol (11)) zusammenfassen.

Schema 5



- a) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2,3-Dimethylbuten-2
- b) $\text{KOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, DMF
- c) NaBH_4

15

Fredericamycin Aldehyd (4) kann mit dem Oxidationsmittel Natriumchlorit (NaClO_2), einem Puffer wie Natriumdihydrogenphosphat in Gegenwart eines Alkens wie 2,3-Dimethylbuten In sehr guten Ausbeuten zur Fredericamycin carbonsäure (12) oxidiert werden. Die üblicherweise eingesetzten Oxidationsmethoden, wie man sie in der präparativen Chemie für die Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren

20

einsetzt (Oxidation mit Chrom(VI) Verbindungen, Mangan(VII) Verbindungen sowie Persäuren) führten nicht zum Erfolg. Erst der Einsatz des oben beschriebenen Oxidationsverfahrens ergab das gewünschte Produkt. Die Literatur beschreibt Oxidationen von 2-Pyridon-6-aldehyden mit Silberionen und Kaliumpermanganat im alkalischen Medium. Dieses Verfahren ist jedoch für Fredericamycin und seine Derivate nicht geeignet, da Fredericamycin (1) basenlabile (-reaktive) Gruppierungen (OH-Gruppen) besitzt, die zu unerwünschten Nebenreaktionen führen können.

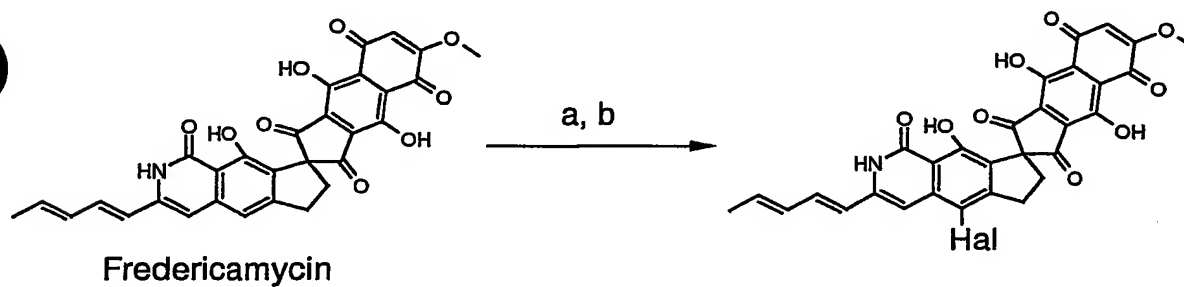
Das Kaliumsalz der Fredericamycinsäure (13) wurde nach herkömmlichem Verfahren durch stöchiometrische Neutralisation gewonnen.

15 Substitution am B-Ring

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (14) und (15) umsetzen (Schema 6).

Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

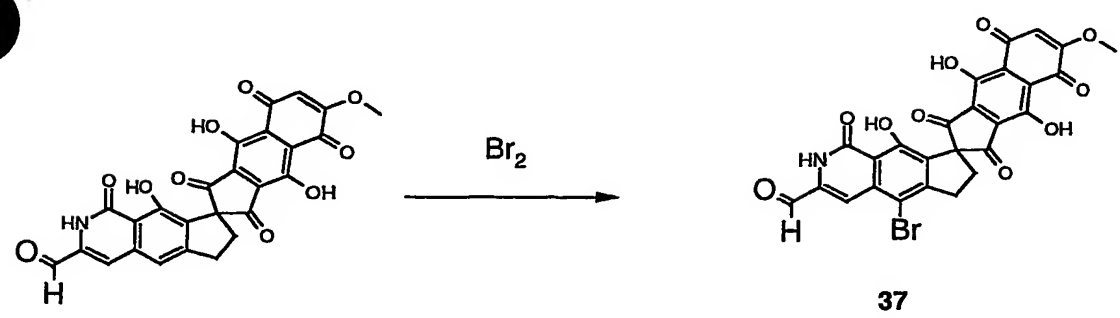
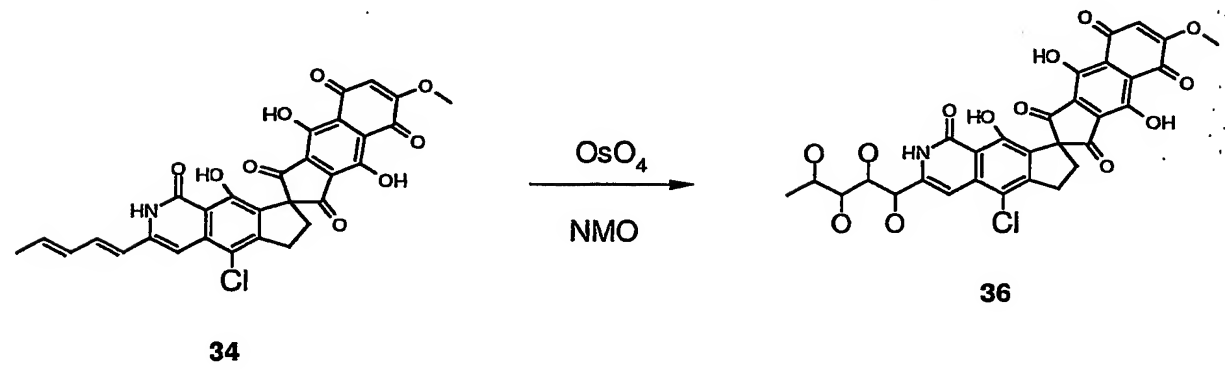
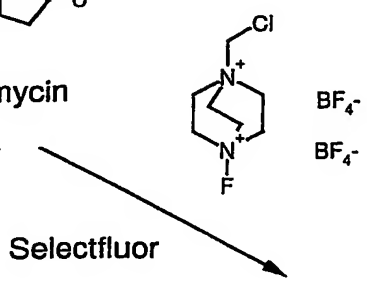
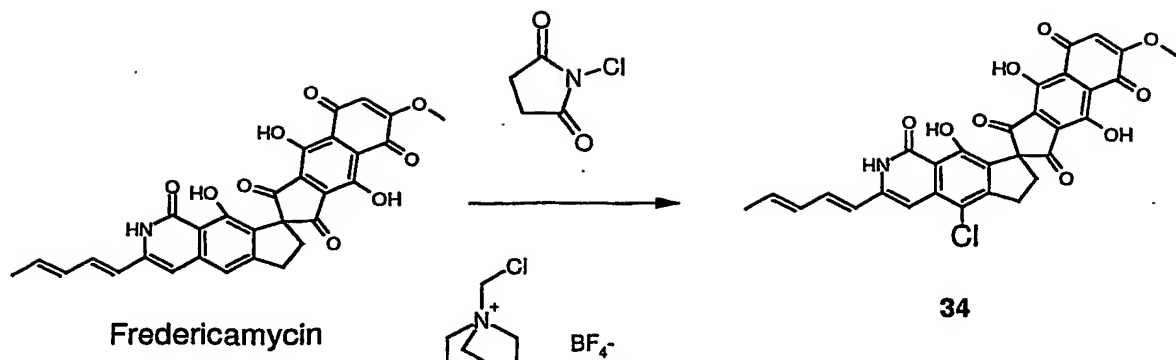
Schema 6



Hal: Br (14), I (15)

a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;

b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C

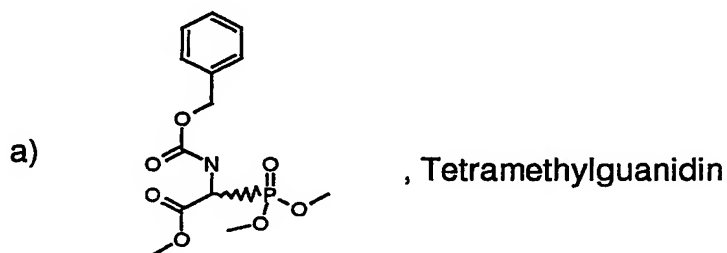
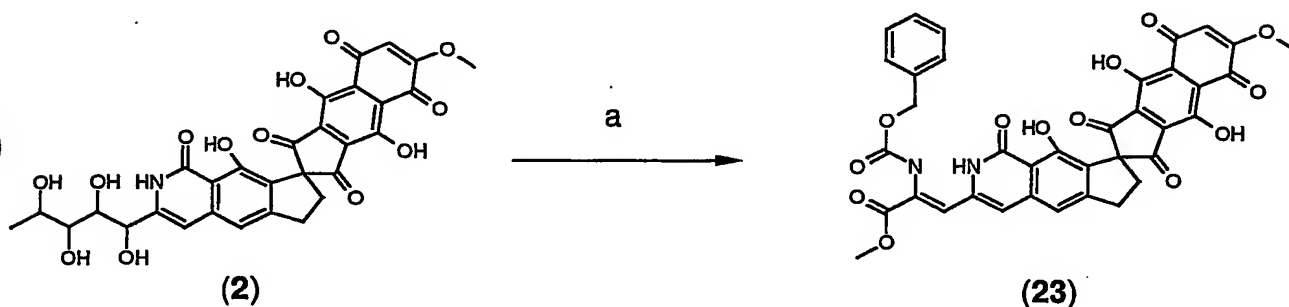


Die beiden nachstehenden Fredericamycin Verbindungen (23) und (24) sind beides auch Vorstufen. (23) ist die Vorstufe für ein aminosäureverknüpftes Fredericamycinderivat.

- 5 Die Herstellung von (23) ist auch als Beleg anzusehen, dass der Aldehyd (4) mit Phosphoryliden nach Wittig oder Wittig-Horner umgesetzt werden kann (s. Schema 7).

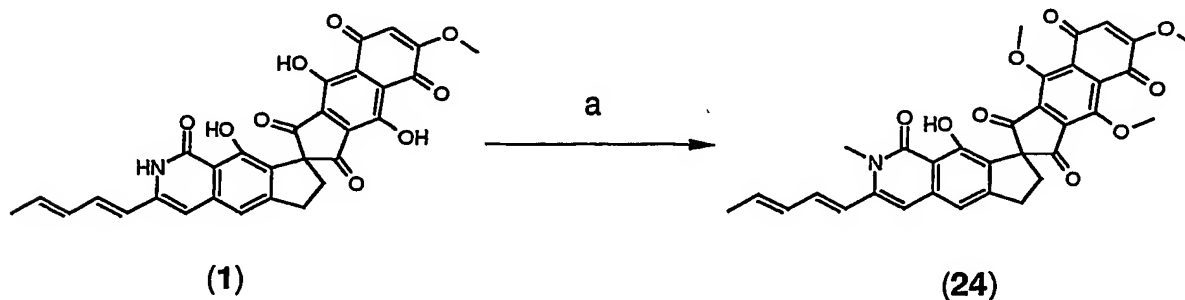
Schema 7

10



- 15 Die Verbindung (24) ist die Vorstufe eines N-Methylierten Fredericamycinderivates (Schema 8).

Schema 8

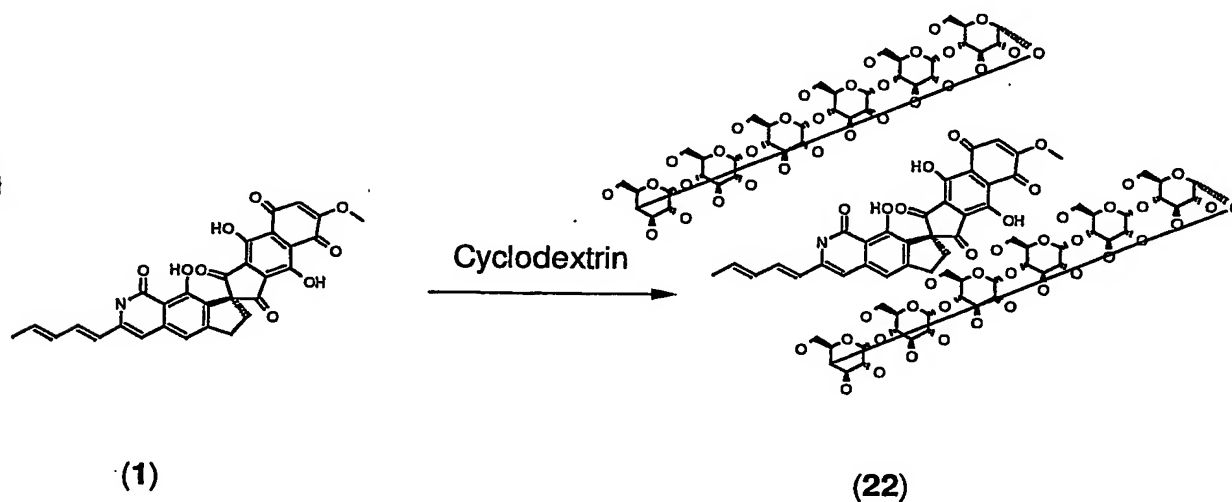


- 20 a) CH_3I , K_2CO_3 , DMF, RT

Fredericamycin (1) bildet mit Polyzuckern wie α -Cyclodextrin Einschlussverbindungen, wie (25), die gegenüber der Ausgangssubstanz gut wasserlöslich sind.

- 5 Die Dextrineinschlussverbindungen bilden sich leicht, wenn man die Komponenten im entsprechenden stöchiometrischen Verhältnis in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMSO mischt (s. Schema 9).

Schema 9



Beispiele

Beispiel 1

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
 pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-
 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-
 naphthalen]-3-yl]pentitol (2)

200mg (0.38 mmol) Fredericamycin A (1) werden in 30ml Dichlormethan
 gelöst. Nach der Zugabe von 20ml Methanol und 4.4ml Wasser werden
 350mg (2.6mmol) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter
 25 kräftigem Rühren tropft man 0.2ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-
 Lösung in t-Butanol zu. Man säuert die Reaktionsmischung mit 2-3
 Tropfen Trifluoressigsäure an. Nach 48 stündigem Rühren ist die
 Reaktion laut HPLC-Kontrolle (RP18, Acetonitril-Wasser

(0.2% Essigsäure) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter kräftigem Rühren in 400ml Wasser eingetragen und der dunkelrote kristalline Feststoff über einen Filter abgesaugt. Im HV trocknen. Ausbeute: 195mg (87% d.Th.) dunkelrotes Pulver. ES: M/e= 606.2

5 (M+-H), λ_{\max} : 504.0.

Beispiel 2

10 Tri-Kalium 1-deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalen]-3-yl]pentitol (3)

15 12.0mg (19.8 μmol) Fredericamycin tetrol (2) werden unter Stickstoffatmosphäre in 1.5ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung wird bei 0°C 30 Minuten lang mit Argon begast. Unter Argonatmosphäre werden bei 0°C 5.94ml einer 0.01N KOH-Lösung auf einmal hinzudosiert. Die Reaktionslösung färbt sich sofort intensiv türkisblau. Die
20 Reaktionsmischung wird noch 1 Stunde nachgerührt und anschließend tiefgefroren und lyophilisiert. Ausbeute: 14.2mg (100%d. Th.). Tiefblaue Kristallmasse.

Beispiel 3

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4)

30

1.) 50mg (82.3 μmol) Tetrahydroxy Fredericamycin (Tetrol (2)) werden in 4ml DMF gelöst. Unter kräftigem Rühren wird eine wässrige Natriumjodat-Lösung (300mg NaIO₄ in 1ml Wasser) innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach 1h rühren bei Raumtemperatur wird mit 2
35 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt. Nach weiteren 30 Minuten Rühren wird die Reaktionslösung mit 3ml DMF verdünnt und anschließend mit 150mg NaIO₄ gelöst in 0.5ml Wasser versetzt.

Nach einer weiteren Stunde trägt man in 100ml Wasser ein. Man saugt vom Niederschlag ab und trocknet im HV. Dunkelrotes Kristallpulver.
Ausbeute: 41mg (100% d.Th.). M/e= 501.3; UV_{max} : 504,0nm

- 5 2.) 109mg (179 µmol) Fredericamycin tetrol (2) werden in 8ml Pyridin gelöst. Zugabe von 180µl Wasser. In die Reaktionsmischung werden 450mg (1.08mmol, 6eq)
(Polystyrylmethyl)trimethylammonium perjodat Harz zugegeben. Anschließend lässt man 12h bei RT rühren. Man filtriert vom Harz ab,
10 wäscht nach und engt zur Trockene ein. Dunkelroter Rückstand.
Ausbeute 89.9mg(100% d.Th.).
M/e=501.3; UV_{max}: 504.0nm

15 Beispiel 4

- 1- [2-oxo-2-((2E)-2-[[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-
1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
20 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl]methylene)ethyl]dimethylamino
trifluoroacetate (5)

- 20mg (39.9 µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) werden unter Argon in 1.5ml absolutem DMF gelöst. Zugabe von 9.1mg (47.9 µmol, 1.2eq)
22 Acetylhydrazid-dimethylammoniumchlorid (Girard Reagenz D) und 20mg Polyvinylpyridin (2% DVB). Die Mischung lässt man 2.5h rühren.
Anschließend werden 27mg (80 µmol, 2.0eq) Aldehyd-Wang-Resin (Belegung 3.0 mmol/g) zugegeben und noch 1h nachgerührt.
Anschließend wird vom Harz abfiltriert und das Harz noch 3x mit DMF
30 nachgewaschen. Einengen im Hochvakuum. Der Rückstand wird in 1ml Trifluoressigsäure gelöst und nach 10 Minuten zur Trockene eingeeengt.

- Roter Feststoff; Ausbeute: 28.5mg (100%); ES⁺: M/e=601.3, UV_{max}:
35 504.0nm

Beispiel 5

1-[2-oxo-2-((2E)-2-[[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

5 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen-3-yl]methylene}hydrazino)ethyl]pyridinium chloride (6)

15mg (29.9 µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) werden in 3ml DMF gelöst.

10 Bei Raumtemperatur werden 7.5mg (40.0 µmol)

Acethydrazinopyridiniumchlorid (Girard Reagenz P) gelöst in 75µl Wasser eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 1.5h bei

Raumtemperatur gerührt wobei der Verlauf der Reaktion mittels HPLC kontrolliert wird. Nach dem Beenden fügt man solange

15 Essigsäureethylester zur Reaktionsmischung, bis ein Niederschlag auszufallen beginnt. Man saugt nach vollendeter Kristallisation den roten Feststoff ab.

Ausbeute: 9.1mg (44% d.Th.). M/e=635.2; λ_{\max} = 486.0

20

Beispiel 6

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-

1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime (7)

10mg (19.4µmol) Fredericamycinaldehyd (4) werden in 2ml DMF gelöst. Nach der Zugabe von 3.1mg (44.6 µmol) Hydroxylammonium

30 chlorid wird mit 3.2µl Pyridin versetzt. Man rührt 2h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde in 50ml Wasser eingetragen und 3x mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und einengen hinterblieb ein tiefrotes amorphes Kristallpulver (hplc sauber).

5

Ausbeute: 7.4mg (72% d.Th.). ES: M/e=516.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 7

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo1,1',2,3',5',6,7,8'-

- 5 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime (8)

10mg (19.4 μmol) Fredericamycin aldehyd (4) werden in 2ml DMF
gelöst. Nach der Zugabe von 3.4mg (40.7 μmol) O-

- 10 methylhydroxylammoniumchlorid und 3.2 μl Pyridin lässt man die
Reaktionsmischung 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt
man in 100ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten
Niederschlag ab (hplc sauber).

- 15 Ausbeute: 7.6mg (71% d.Th.). ES^+ : $\text{M/e}=531.2$; $\lambda_{\text{max}}=500.0\text{nm}$.

Beispiel 8

- 20 (8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo1,1',2,3',5',6,7,8'-
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-benzyloxime (9)

- 10mg (19.4 μmol) Fredericamycin aldehyd (3) werden in 2ml DMF
gelöst. Nach der Zugabe von 6.4mg (43.2 μmol) O-
benzylhydroxylammoniumchlorid und 3.2 μl Pyridin lässt man die
Reaktionsmischung 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt
man in 50ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten
30 Niederschlag ab (hplc sauber).

Ausbeute: 6.8mg (57% d.Th.). ES^+ : $\text{M/e}=607.2$; $\lambda_{\text{max}}=504.0\text{nm}$.

Beispiel 9

1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoso 1,1',2,3',5',6,7,8'-
5 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene)amino)-β-D-glucopyranose
(10)

2.0mg (4.0μmol) Fredericamycin aldehyd (4) wurden in 150μl DMF
10 gelöst und mit 0.86mg (4.4 μmol) 8-Aminoxy-D-glucopyranose
versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur und fügt 5mg (
15.0 μmol) Aldehyd-Wang-resin (Belegung 3.0 mmol/g) zu. Nach
weiterem 3 stündigem Rühren filtriert man vom Harz ab, wäscht mit
DMF nach und engt im Hochvakuum zur Trockene ein.

15

Ausbeute: 2,7mg (99%d.Th.) rotes Pulver; ES⁺: M/e=678.1; λ_{max}
=504.0nm.

20 Beispiel 10

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-6'-methoxy-6,7-
dihydrospiro [[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (11)

30mg (49.4 μmol) Tetrahydroxy Fredericamycin (2) wurde in 2ml
Pyridin gelöst. Es wurden 20mg (93.0 μmol) Natriummetaperjodat
gelöst in 0.3ml Wasser hinzugegeben. Nach 4 stündigem Rühren
versetzt man mit 10mg (260 μmol) Natriumborhydrid. Nach 12 Stunden
30 wurde zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer
HPLC aufgetrennt.

Ausbeute: 2.6mg (13% d. Th.) rotes Pulver. ES⁺: M/e=503.2; λ_{max} =
504.0nm

35

Beispiel 11

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
5 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylic acid (12)

15mg (29.9 μmol) Fredericamcin Aldehyd (4) werden in 1ml
Dichlormethan und 0.5ml t-Butanol gelöst. Zugabe von 250 μl 2,4-
Dimethylbuten. Unter Rühren bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus
10 6.0mg (53.1 μmol) Natriumchlorit (80%ig) und 5.1mg
Natriumhydrogenphosphat in 250 μl Wasser zugetropft.

Nach 2.5 Stunden wird nochmals eine Lösung aus 10.0mg (88.5 μmol)
Natrium-chlorit und 5mg Natriumdihydrogenphosphat in 200 μl Wasser
zugegeben. Nach insgesamt 4h wird auf Wasser gegeben und mit
15 Essigester extrahiert.

Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC (RP18, Acetonitril-
Wasser-Essigsäure) gereinigt. Rotes amorphes Pulver.

Ausbeute: 8.3mg (53.5% d.Th.). E⁺: M/e=516.1; λ_{max} = 504.0nm.

20

Beispiel 12

Kalium (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
2 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylate (13)

6.9mg (13.3 μmol) Fredericamycin carbonsäure (12) werden unter
Stickstoff in 5ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur und unter
30 Sauerstoffausschluß werden unter kräftigem Rühren 1.27ml (12.7 μmol
) einer wässrigen 0.01N KOH-Lösung eingetropft. Man rührt 15 Minuten
bei Raumtemperatur nach und engt im Hoch-
vakuum zur Trockene ein.

35 Ausbeute: 7.40mg (100 d.Th.); E⁺: M/e= 516.1; λ_{max} = 504.0nm

Beispiel 13

(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (14)

20mg (37.1µmol) Fredericamycin (1) werden in 250µl DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 6.3mg (35.3 µmol) N-Bromsuccinimid in 250µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand durch Präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7mg (32% d.Th.) rote Kristallmasse. M/e = 616.1/618.1;
 $\lambda_{\max} = 486.0\text{nm}$

Beispiel 14

(8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (15)

84mg (158µmol) Fredericamycin (1) werden in 1.0 ml DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 33.0 mg (150.0 µmol) N-Jodsuccinimid in 500µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand (120mg (14) mit einem Gehalt von 80% durch präparative HPLC gereinigt (Gradient CH₃CN 50 -90% innerhalb 16min).

Ausbeute: 18mg (17% d.Th.) rote Kristallmasse. M/e = 665.0; $\lambda_{\max} = 484.0\text{nm}$

Beispiel 15

Methyl-2-[[(benzyloxy) carbonyl]amino]-3-[(8S)-4',9.9.'-trihydroxy-6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3-yl]acrylate (23)

- 66mg (200µmol) Z-α-phosphonoglycintrimethylester werden unter Argon in 1ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 25µl 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Nach 40 Minuten fügt man bei 0°C 20mg (40µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) hinzu. Nach 15 Minuten trägt man in 20ml 1M Essigsäure ein und extrahiert 3x mit Essigester. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (RP18, Acetonitril-Wasser) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 10.0mg (36%d.Th.). M/e=706.4; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 16

- 20 (8S)-9-hydroxy-4',6',9'-trimethoxy-2-methyl-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (24)

- 10mg (15µmol) Fredericamycin (1) werden unter Schutzgas in 4ml absolutem DMF gelöst. Bei RT werden 400µl (4311µmol) Methyljodid und 31mg gepulvertes Kaliumcarbonat eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 20h bei RT gerührt und anschließend auf Wasser gegeben. Extrahieren mit Essigester und reinigen des Rückstandes mittels Chromatographie an Chloroform/Methanol 30/1 aufgetrennt.
- 30

Ausbeute: 4mg (37%d.Th.). Gelber Rückstand. M/e=582.3; λ_{\max} = 368.0nm.

Beispiel 17

Fredericamycin A 1:2 Komplex mit α -Cyclodextrin (22)

- 5 Eine 10mg Fredericamycin (0.025 mMol) werden zu einer Lösung von 50mg α -Cyclodextrin (0.050 mMol) in 500 μ l Dimethylsulfoxid gegeben. Die Lösung wird dann mit 5ml Wasser verdünnt. Eine so hergestellte Stammlösung lässt sich beliebig mit Wasser verdünnen.

10

$$\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$$

Beispiel 18

15

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone (122)

20

5.00 mg (9.42 μ mol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μ l DMF sowie 25 μ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.30 mg (11.3 μ mol) 1-Amino-4-methyl-piperazin hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd

2 Harz sowie Sulfonylhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt.

Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 5.4mg (91% d. Th.). $M/e = 599$ (M+H)⁺, $\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$.

30

Beispiel 19

- 35 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylhydrazone (123)

5.00 mg (9.42 μmol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μl DMF sowie 25 μl Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 2.05mg (11.3 μmol) 2-Hydrazino-2-imidazolin hydrobromid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Vom Harz abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung. Im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 3.9mg (67% d. Th.). $M/e = 584$ $(M+H)^+$, $\lambda_{\text{max}} = 504.0\text{nm}$.

10

Beispiel 20

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{(E)-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)iminomethyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (125)

5.00 mg (9.42 μmol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μl DMF sowie 25 μl Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.67 mg (11.3 μmol) N-Aminorhodanid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung.

25

Rotes Pulver. Ausbeute: 4.1mg (65% d. Th.). $M/e = 599$ $(M+H)^+$, $\lambda_{\text{max}} = 504.0\text{nm}$.

30 Beispiel 21

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-(2-morpholin-4-ylethyl)oxime (27)

5.00 mg (9.42 μmol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μl DMF sowie 25 μl Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man

2.47 mg (11.3 μmol) N-(Aminoxyethyl) morpholin dihydrochlorid
hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils
1äquivalent Wang-Aldehyd Harz (3.1mg, 9.4 μmol , Belegung: 3.0mmol/g
) sowie 1äquivalent Sulfonhydrazid Harz (6.1mg, 9.4mMol, 1.5mmol)
5 zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der
Reaktionslösung im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 6.1mg (98% d. Th.). $M/e = 630 (M+H)^+$, λ_{max}
= 504.0nm.

10

Beispiel 22

15 (8S)-5-chloro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (34)

20 300mg (556.6 μmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 10ml
DMF gelöst und anschließend mit 75.0mg (556.6 μmol) N-
Chlorsuccinimid versetzt. Die Reaktion rührt 5h bei 40°C. Das
Reaktionsgemisch wird anschließend in 400ml Methanol/Wasser 1:1
eingetragen und der ausgefallenen rote Niederschlag abgesaugt und im
Hochvakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 305mg (96% d.Th.) rote Kristallmasse. $M/e = 573/575$; λ_{max}
= 504.0nm

Beispiel 23

30

(8S)-5-fluoro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (35)

35 50mg (92.8 μmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 5ml DMF
gelöst und anschließend mit 33.0mg (93.5 μmol) 1-Chlormethyl-4-
fluor-0-1,4-diazoniacyclo[2.2.2]octan bis-(tetrafluoroborat)
Selectfluor ® versetzt. Die Reaktion rührt 24h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 200ml Wasser eingetragen und mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt wurde nach dem Einengen durch präparative HPLC (RP18, Acetonitril-Wasser-Essigsäure) gereinigt.

5

Ausbeute: 7.1mg (14% d.Th.) rote Kristallmasse. $M/e = 557$; $\lambda_{max} = 504.0nm$

10 Beispiel 24

1-Deoxy-5-C-[(8R)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3-yl]pentitol (36)

120mg (209 μ mol) Chlorofredericamycin 34 werden in 25.0ml Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 3.6ml Methanol und 0.8ml Wasser werden 197mg (1.46mmol) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter kräftigem Rühren tropft man 0.12ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-Lösung in t-Butanol zu. Nach 27 stündigem Rühren ist die Reaktion laut HPLC-Kontrolle (RP18, Acetonitril-Wasser (0.2%Essigsäure) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter kräftigem Rühren in 200ml Wasser eingetragen und der dunkelrote kristalline Feststoff abgesaugt. Im HV trocknen.

Ausbeute: 101mg (75% d.Th.) dunkelrotes Pulver. $M/e = 641/643$, $\lambda_{max} = 504.0$.

30 Beispiel 25

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-bromo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-3-carbaldehyde (37)

35

100mg (200 μ mol) Fredericamycinaldehyd werden unter Argon in 5ml DMF gelöst. Anschließend wird mit 200 μ l einer 1M Bromlösung in DMF versetzt. Nach 1.5h rühren bei RT werden noch einmal 20 μ l Bromlösung

eingetragen. Die Reaktionsmischung ist laut HPLC nach insgesamt 3.5h vollständig.

In 150ml Wasser eintragen und mit Dichlormethan ausschütteln.

- 5 Ausbeute: 96mg (83% d.Th.) dunkelrotes Pulver. M/e= 579/581, λ_{\max} : 504.0.

Beispiel 26

10

In analoger Weise wie Beispiel 5, 6, 18, 19 und 20 können die Verbindungen 101 - 121, 124, 126 hergestellt werden:

Nummer	Name
101	2-piperidin-1-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide
102	2-pyrrolidin-1-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide
103	2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide
104	2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide
105	2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide
106	2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide
107	2-anilino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide

109	2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide
110	2-oxo-2-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino]acetamide
111	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone
112	2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide
113	4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide
114	N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide
115	N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-furohydrazide
117	N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]isonicotinohydrazide
118	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydethiosemicarbazone
119	2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide

120	{(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetonitrile
121	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepipridin-2-ylhydrazone
124	(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazinecarboximidamide
126	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]hydrazone

Beispiel 27

- 5 In analoger Weise wie Beispiel 7, 8, 9 10 und 21 können die Verbindungen 28 - 33 hergestellt werden:

Nummer	Name
28	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-(2-aminoethyl)oxime
29	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime
30	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(dimethylamino)propyl]oxime

31	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]oxime
32	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]oxime
33	4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-chlorobenzyl)oxime

Beispiel 28

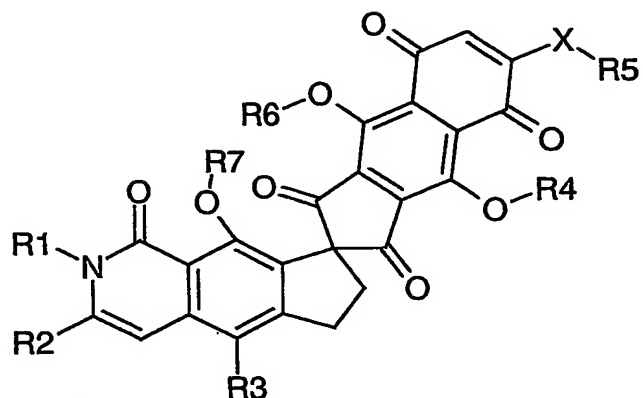
5 Wasserlöslichkeit der Fredericamycin-Derivate

Die Wasserlöslichkeit der verschiedenen Fredericamycin-Derivate kann in 0.9 %iger NaCl-Lösung mit einem pH-Wert von 7 bestimmt werden.

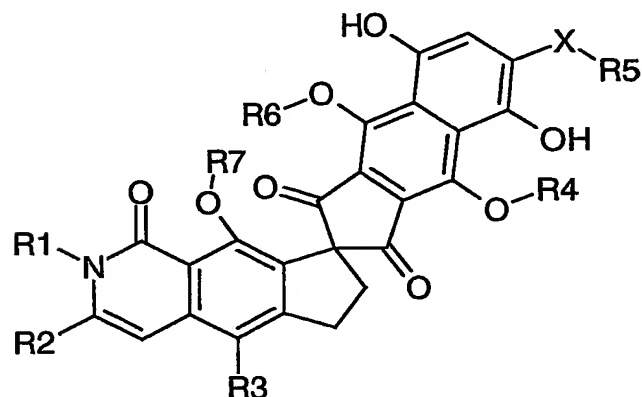
- Die Verbindungen (22) und (3) sind sehr gut löslich. Die Verbindung (6) ist gut löslich und die Verbindungen (2), (10) und (13) sind löslich. Die Verbindungen (5), (7), (11) und (12) sind ausreichend und deutlich besser löslich als Fredericamycin (Verbindung (1)).

Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

R1

H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

R2

C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-

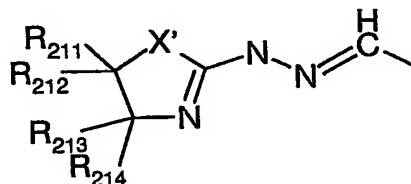
15

Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o}-Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁,

20

NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), CH₂NHCOR₂₁, CH₂NHCSR₂₁, CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, CHO, CH=NOH, CH(OH)R₂₁, -CH=NOR₂₁, -CH=NOCOR₂₁, -CH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, -CH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂,

-CH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, -CH=N-NHCO-R₂₃, -CH=N-NHCO-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-O-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-NHCS-R₂₃, -CH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis), COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂,



-CH=NR₂₁, -CH=N-NR₂₁R₂₂,
NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl, -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

5

R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkanoyl, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylamino-di-C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Aryl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

15

20

25

R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

30

R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

R₂₅

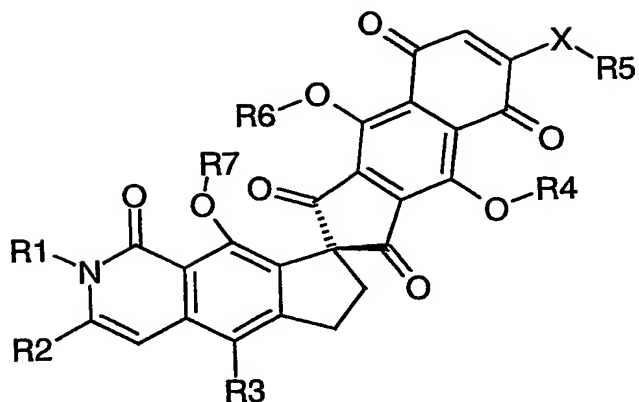
unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

35

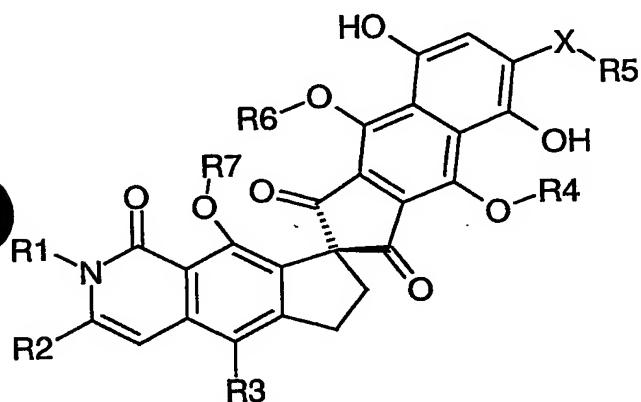
- R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,
- 5 R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32,
 NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH₃-_mHal_m (mit Hal = Cl, F,
 insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- R31,R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,
- 10 R5 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C₁-
 C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
- 15 R4,R6,R7 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- 20 X O, S, NH

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch
 verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste
 außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung
 25 nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl,
 R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und
 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-
 Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2:
 Pentyl, 1-Pentenyl, 3- Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6
 30 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die
 Stereochemie von Formel II a oder II b



II a



IIb

annimmt.

5

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

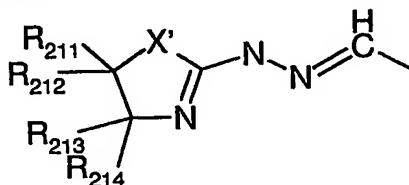
15

R1 H, C_1 - C_5 -Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Aryl, C_2 - C_5 -Alkenyl, Heteroaryl, C_1 - C_4 -Alkyl-Heteroaryl, CHF_2 , CF_3 , Polyolseitenkette insbesondere $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$, $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$, CH_2Y ($\text{Y}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{23}$,

20

CH₂NHCSR23, CH₂SH, CH₂S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH₂SCOR21,
 insbesondere CH₂OH, CH₂OR21, CH₂OSO₂-R21, insbesondere CHO,
 CH(OR21)₂, CH(SR21)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR21, CH=NOCOR21,
 CH=N-NHCO-R23, CH=CR24,R25 (trans oder cis),
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze), COOR21, CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22, (mit X' = NR215, O,
 S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander
 H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
 -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R23,

R21, R22 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-
 C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder
 CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder
 H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H,
 CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

R3 F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR31,

R31 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R5 H, C₁-C₃-Alkyl, Cycloalkyl

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

5

X O, S, NH

bedeutet.

10 5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in der Form von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-Cyclodextrin.

15 6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 in Kombination mit weitere Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

20 8. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.

25 9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und bei Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

35 10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander

H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R₄₁ mit R₄₁ gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R₇ H, C₁-C₆-Alkyl und bei Formel Ib: R₁: H, R₂: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R₃: H, R₄ und R₆ gleich H und X-R₅ gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

5

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R₁: H, C₁-C₆-Alkyl, R₂: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R₃: H, R₄ und R₆ identisch und unabhängig voneinander

10 H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R₄₁ mit R₄₁ gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R₇ H, C₁-C₆-Alkyl und bei Formel Ib: R₁: H, R₂: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R₃: H, R₄ und R₆ gleich H und X-R₅ gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,
insbesondere Tumorerkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.